

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年12月26日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-394424

[ST.10/C]:

[JP 2000-394424]

出 願 人

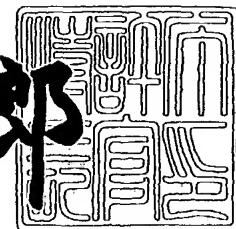
Applicant(s):

三共株式会社

2003年 6月 2日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3042276

【書類名】 特許願
 【整理番号】 2000163ST
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県袋井市堀越 7 1 7 三共株式会社内

【氏名】 高岡 雅哉

【特許出願人】

【識別番号】 000001856

【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する糖尿病の予防剤又は治療剤。

【請求項 3】

利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する、浮腫が予防された、糖尿病の予防剤又は治療剤。

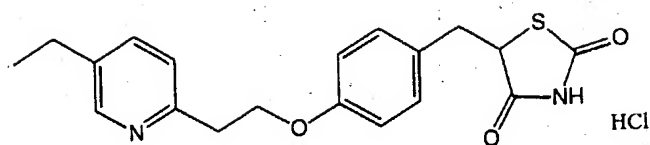
【請求項 4】

利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する、インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫が予防された、糖尿病の予防剤又は治療剤。

【請求項 5】

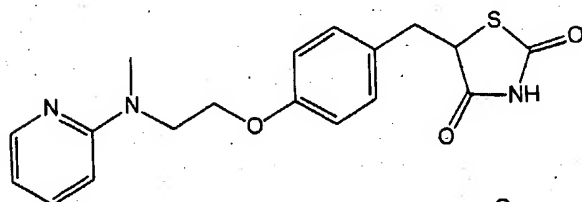
インスリン抵抗性改善剤が、トログリタゾン、下記構造式で表わされるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、JTT-501、MCC-555、GI-262570、YM-440、KRP-297、

【化1】

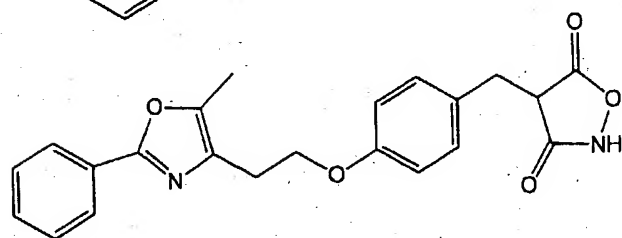


ピオグリタゾン

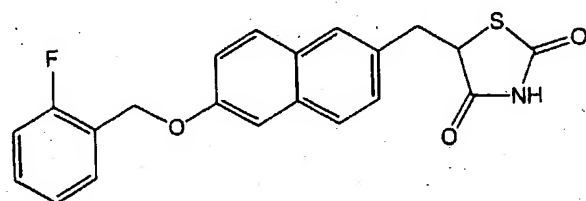
HCl



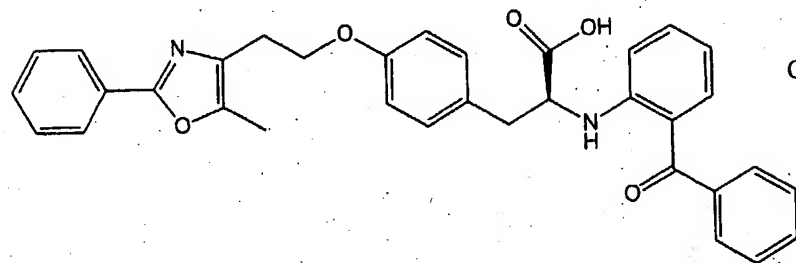
ロジグリタゾン



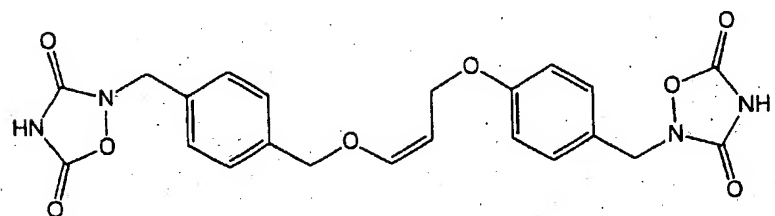
JTT-501



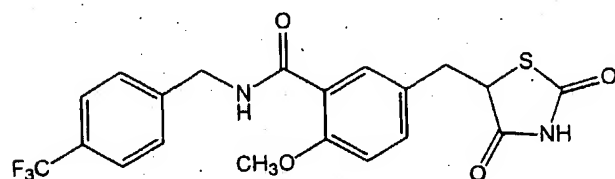
MCC-555



GI-262570



YM-440

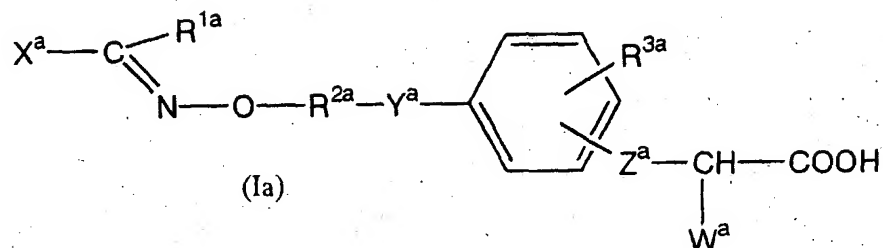


KRP-297

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル

メトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン及びその塩、下記一般式 (Ia)

【化 2】



[式中、 R^{1a} は水素原子または炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、 R^{2a} は炭素数 2 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 R^{3a} は (i) 水素原子、(ii) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(iii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(iv) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) ハロゲン原子、(vi) ニトロ基、(vii) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(viii) 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基または (ix) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル基を示し、 Z^a は単結合または炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 W^a は (i) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(ii) ヒドロキシ基、(iii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(iv) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) アミノ基、(vi) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、(vii) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(viii) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルおよびアリール部分に 1 ないし 3 個の置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールを有する N

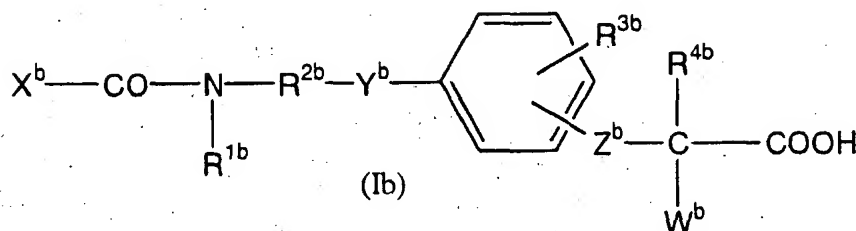
-アルキル-N-アリアルアミノ基、(ix) 1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリアル基、(x) アリアル部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリアルオキシ基、(xi) アリアル部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリアルチオ基、(xii) アリアル部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリアルアミノ基、(xiii) アリアル部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキル基、(xiv) アリアル部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、(xv) アリアル部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキルチオ基、(xvi) アリアル部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキルアミノ基、(xvii) 1-ピロリル基、(xviii) 1-ピロリジニル基、(xix) 1-イミダゾリル基、(xx) ピペリジノ基または(xxi) モルホリノ基を示し、 X^a は、1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリアル基、または1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環基を示し、置換分 α^a は(i) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(ii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、(iii) ヒドロキシ基、(iv) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシルオキシ基、(v) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(vi) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、(vii) 炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、(viii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(ix) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、(x) ハロゲン原子、(xi) ニトロ基、(xii) 同一も

しくは異なって各アルキルが炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(x i i i) 炭素数 7 ないし 1 2 個を有するアラキル基、(x i v) 炭素数 6 ないし 1 0 個を有するアリール基（該アリール部分は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。）、(x v) 炭素数 6 ないし 1 0 個を有するアリールオキシ基（該アリール部分は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。）、(x v i) 炭素数 6 ないし 1 0 個を有するアリールチオ基（該アリール部分は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。）、(x v i i) 炭素数 6 ないし 1 0 個を有するアリールスルホニル基（該アリール部分は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。）、(x v i i i) 炭素数 6 ないし 1 0 個を有するアリールスルホニルアミノ基（該アリール部分は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。該アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは

は分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。）、(x i x) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環基、(x x) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環オキシ基、(x x i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環チオ基、(x x i i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環スルホニル基、および(x x i i i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環スルホニルアミノ基（該アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。）からなる群から選択されるものを示し、 Y^a は酸素原子、硫黄原子または式 $>N-R^{4a}$ を有する基

（式中、 R^{4a} は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。）を示す。]を有するフェニルアルキルカルボン酸誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステル、下記一般式 (Ib)

【化 3】



〔式中、 R^{1b} は水素原子または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、 R^{2b} は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 R^{3b} は(i)水素原子、(i i)炭素数1

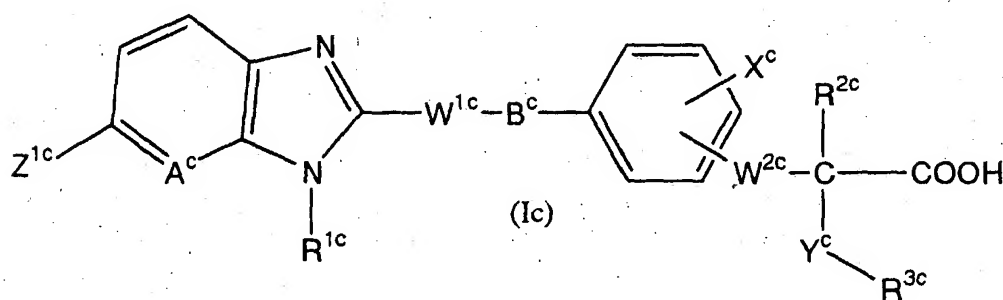
ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(i i i) 炭素数 1
 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(i v) 炭素数 1
 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) ハロゲン
 原子、(v i) ニトロ基、(v i i) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数
 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(v i i
 i) 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数 6 ないし 10
 個を有するアリール基または (i x) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置
 換分 α^b を有していてもよい炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル基を示し
 、 R^{4b} は水素原子または炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状
 のアルキル基を示し、 Z^b は単結合または炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状も
 しくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 W^b は (i) 炭素数 1 ないし 6 個を有す
 る直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(i i) ヒドロキシ基、(i i i) 炭
 素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(i v) 炭
 素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) ア
 ミノ基、(v i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノア
 ルキルアミノ基、(v i i) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数 1 ないし
 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(v i i i) 炭素
 数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルおよびアリール部
 分に 1 ないし 3 個の置換分 α^b を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有する
 アリールを有する N-アルキル-N-アリールアミノ基、(i x) 1 ないし 3 個
 の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリー
 ル基、(x) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^b を有していても
 よい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールオキシ基、(x i) アリール部分に
 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を
 有するアリールチオ基、(x i i) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換
 分 α^b を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールアミノ基、(
 x i i i) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^b を有していてもよ
 い炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル基、(x i v) アリール部分に 1 な
 いし 3 個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数 7 ないし 12 個を有す

るアラルキルオキシ基、(x v) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分
 α^b を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキルチオ基、(x
 v i) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭
 素数7ないし12個を有するアラルキルアミノ基、(x v i i) 1-ピロリル基
 、(x v i i i) 1-ピロリジニル基、(x i x) 1-イミダゾリル基、(x x
) ピペリジノ基または(x x i) モルホリノ基を示し、 X^b は、1ないし3個の
 後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール
 基、または1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい酸素原子、窒
 素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有
 する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環基を示し、上記置換分 α^b は
 (i) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(i
 i) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル
 基、(i i i) ヒドロキシ基、(i v) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もし
 くは分枝鎖状の脂肪族アシルオキシ基、(v) 炭素数1ないし4個を有する直鎖
 状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(v i) 炭素数1ないし4個を有する直鎖
 状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、(v i i) 炭素数7ないし12個
 を有するアラルキルオキシ基、(v i i i) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状
 もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(i x) 炭素数1ないし4個を有する直鎖
 状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、(x) ハロゲン原子、(x i) ニ
 トロ基、(x i i) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有
 する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(x i i i) 炭素数7ない
 し12個を有するアラルキル基、(x i v) 炭素数6ないし10個を有するアリ
 ール基(該アリール部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状
 のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化
 アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、
 ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレ
 ンジオキシで置換されていてもよい。)、(x v) 炭素数6ないし10個を有す
 るアリールオキシ基(該アリール部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もし
 くは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状

のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。)、(xvi)炭素数6ないし10個を有するアリアルチオ基(該アリアル部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。)、(xvii)炭素数6ないし10個を有するアリアルスルホニル基(該アリアル部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。)、(xviii)炭素数6ないし10個を有するアリアルスルホニルアミノ基(該アリアル部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。該アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、(xix)酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環基、(xx)酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環オキシ基、(xxi)酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環チオ基、(xxii)酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環スルホニル基、および(xxx)酸素原子、窒素原子および硫黄原子

からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環スルホニルアミノ基（該アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されているもよい。）からなる群から選択されるものを示し、 Y^b は単結合、酸素原子、硫黄原子または式 $>N-R^{5b}$ を有する基（式中、 R^{5b} は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。）を示す。]を有するアミドカルボン酸誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステル、下記一般式 (Ic)

【化4】

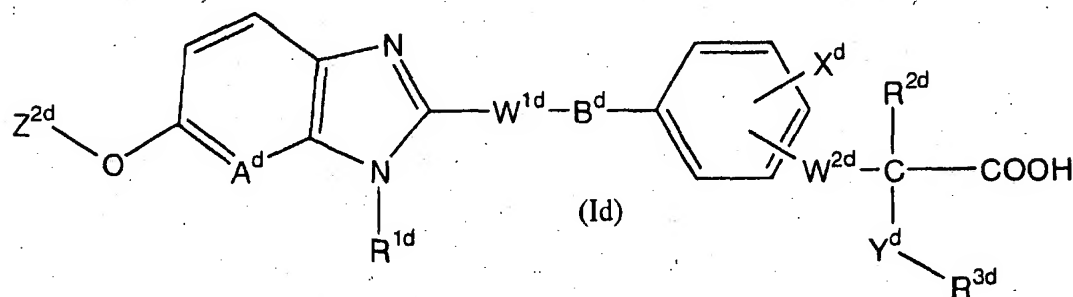


[式中、 R_{1c} 、 R_{2c} 、及び R_{3c} が同一又は異なって、(i)水素原子、(ii) C_1-C_6 アルキル基、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有しているもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有しているもよい。)、(v) C_1-C_6 アルキルスルホニル基、(vi) C_1-C_6 ハロゲノアルキルスルホニル基、(vii) C_6-C_{10} アリールスルホニル基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有しているもよい。)、又は(viii) C_7-C_{16} アラルキルスルホニル基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有しているもよい。)を示し、 A_c が窒素原子又は $=CH-$ 基を示し、 B_c が酸素原子又は硫黄原子を示し、 W_{1c} が C_1-C_8 アルキレン基を示し、 W_{2c} が単結合又は C_1-C_8 アルキレン基を示し、 X_c が、(i)水素原子、(ii) C_1-C_6 アルキル基、(iii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iv) C_1-C_6 アルコキシ基、(v)ハロゲン原子、(vi)ヒドロキシ基、(vii)シアノ基、(viii)ニトロ基、(ix) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有しているもよい。)、(xi) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後

述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xii) C_1 - C_7 脂肪族アシル基、(xiii) C_4 - C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiv) C_7 - C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) C_8 - C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xvii)カルバモイル基、(xviii) C_7 - C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、又は(xix)アミノ基(後述する置換分 β_c を1若しくは2個有していてもよい。)を示し、 Y_c が酸素原子、又はS(0)p基(式中pは0乃至2の整数を示す。)を示し、 Z_{1c} が(i)水素原子、(ii) C_1 - C_6 アルキル基、(iii) C_1 - C_6 アルコキシ基、(iv) C_1 - C_6 アルキルチオ基、(v)ハロゲン原子、(vi) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_7 - C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(viii) C_6 - C_{10} アリールオキシ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(ix) C_7 - C_{16} アラルキルオキシ基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(x) C_3 - C_{10} シクロアルキルオキシ基、(xi) C_3 - C_{10} シクロアルキルチオ基、(xii)飽和複素環オキシ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xiii)単環式複素芳香環オキシ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xiv) C_6 - C_{10} アリールチオ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) C_7 - C_{16} アラルキルチオ基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)飽和複素環チオ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xvii)単環式複素芳香環チオ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xviii)アミノ基(後述する置換分 α_{1c} を1若しくは2個有していてもよい。)、又は(xix)ヒドロキシ基を示し、置換分 α_{1c} が、(i) C_1 - C_6 アルキル基、(ii) C_1 - C_6 ハロゲノアルキル基、(iii) C_1 - C_6 アルコキシ基、(iv)ハロゲン原子、(v)ヒドロキシ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii) C_3 - C_{10} シクロアルキル基、(ix) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(x) C_7 - C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_1 - C_7 脂肪族ア

シル基、(xii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiii) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xiv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) 単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi) カルバモイル基、(xvii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xviii) アミノ基(後述する置換分 β_c を1若しくは2個有していてもよい。)、又は(xix) カルボキシル基を示し、置換分 β_c が、(i) C_1-C_{10} アルキル基、(ii) ハロゲン原子、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 γ_c を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 γ_c を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 γ_c を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_c を1乃至5個有していてもよい。)、(viii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(ix) 単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 γ_c を1乃至5個有していてもよい。)、(x) カルバモイル基、又は(xi) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_c を1乃至5個有していてもよい。)を示し、置換分 γ_c が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、ハロゲン原子、又はヒドロキシ基を示す。]を有する α -置換カルボン酸誘導体、その薬理上許容されるエステル類、その薬理上許容されるアミド体及びその薬理上許容される塩、下記一般式 (Id)

【化5】

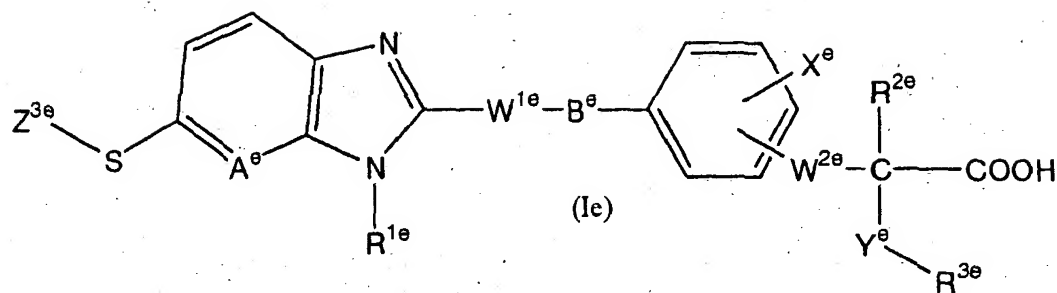


[式中、 R_{1d} 、 R_{2d} 、及び R_{3d} が同一又は異なって、(i)水素原子、(ii) C_1-C_6 アルキル基、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していて

もよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_6 アルキルスルホニル基、(vi) C_1-C_6 ハロゲノアルキルスルホニル基、(vii) C_6-C_{10} アリールスルホニル基(後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)、又は(viii) C_7-C_{16} アラルキルスルホニル基(アリール上に後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)を示し、 A_d が窒素原子又は $=CH-$ 基を示し、 B_d が酸素原子又は硫黄原子を示し、 W_{1d} が C_1-C_8 アルキレン基を示し、 W_{2d} が単結合又は C_1-C_8 アルキレン基を示し、 X_d が、(i)水素原子、(ii) C_1-C_6 アルキル基、(iii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iv) C_1-C_6 アルコキシ基、(v)ハロゲン原子、(vi)ヒドロキシ基、(vii)シアノ基、(viii)ニトロ基、(ix) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xii) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xiii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiv) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xvii)カルバモイル基、(xviii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、又は(xix)アミノ基(後述する置換分 β_d を1若しくは2個有していてもよい。)を示し、 Y_d が酸素原子、又は $S(O)_p$ 基(式中 p は0乃至2の整数を示す。)を示し、 Z_{2d} が、飽和複素環基(後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)、又は C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{2d} を1乃至5個有する。)を示し、置換分 α_{1d} が、(i) C_1-C_6 アルキル基、(ii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iii) C_1-C_6 アルコキシ基、(iv)ハロゲン原子、(v)ヒドロキシ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(ix) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(x) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiii) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xiv) C_8-C_{17} アラルキル

カルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xv)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)カルバモイル基、(xvii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xviii)アミノ基(後述する置換分 β_d を1若しくは2個有していてもよい。)、又は(xix)カルボキシル基を示し、置換分 α_{2d} が、(i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(ii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(iii) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(v) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(viii)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、又は(ix) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。))を示し、置換分 β_d が、(i) C_1-C_{10} アルキル基、(ii)ハロゲン原子、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(viii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(ix)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(x)カルバモイル基、又は(xi) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。))を示し、置換分 γ_d が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲンアルキル基、ハロゲン原子、又はヒドロキシ基を示す。]を有する α -置換カルボン酸誘導体、その薬理上許容されるエステル類、その薬理上許容されるアミド体及びその薬理上許容される塩、並びに、下記一般式 (Ie)

【化 6】



[式中、 R_{1e} 、 R_{2e} 、及び R_{3e} が同一又は異なって、(i)水素原子、(ii) C_1-C_6 アルキル基、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_6 アルキルスルホニル基、(vi) C_1-C_6 ハロゲノアルキルスルホニル基、(vii) C_6-C_{10} アリールスルホニル基(後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、又は(viii) C_7-C_{16} アラルキルスルホニル基(アリール上に後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)を示し、 A_e が窒素原子又は $=CH-$ 基を示し、 B_e が酸素原子又は硫黄原子を示し、 W_{1e} が C_1-C_8 アルキレン基を示し、 W_{2e} が単結合又は C_1-C_8 アルキレン基を示し、 X_e が、(i)水素原子、(ii) C_1-C_6 アルキル基、(iii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iv) C_1-C_6 アルコキシ基、(v)ハロゲン原子、(vi)ヒドロキシ基、(vii)シアノ基、(viii)ニトロ基、(ix) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(x) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xii) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xiii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiv) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xvii)カルバモイル基、(xviii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、又は(xix)アミノ基(後述する置換分 β_e を1若しくは2個有していてもよい。)を示し、 Y_e が酸素原子、又は $S(0)_p$ 基(式中 p は0乃至2の整数を示す。)を示し、 Z

$3e$ が(i) C_1-C_6 アルキル基、(ii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、(iii) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_3-C_{10} シクロアルキル基、又は(v)飽和複素環基(後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)を示し、置換分 α_{1e} が、(i) C_1-C_6 アルキル基、(ii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iii) C_1-C_6 アルコキシ基、(iv)ハロゲン原子、(v)ヒドロキシ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(ix) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(x) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiii) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xiv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xv)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)カルバモイル基、(xvii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を1乃至5個有していてもよい。)、(xviii)アミノ基(後述する置換分 β_e を1若しくは2個有していてもよい。)、又は(xix)カルボキシ基を示し、置換分 β_e が、(i) C_1-C_{10} アルキル基、(ii)ハロゲン原子、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 γ_e を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 γ_e を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 γ_e を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_e を1乃至5個有していてもよい。)、(viii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(ix)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 γ_e を1乃至5個有していてもよい。)、(x)カルバモイル基、又は(xi) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_e を1乃至5個有していてもよい。)を示し、置換分 γ_e が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、ハロゲン原子、又はヒドロキシ基を示す。]を有する α -置換カルボン酸誘導体、その薬理上許容されるエステル類、その薬理上許容されるアミド体及びその薬理上許容される塩から選ばれる1種又は2

種以上である、請求項2乃至4に記載の糖尿病の予防剤又は治療剤。

【請求項6】

利尿剤が、アセタゾラミド、アゾセミド、イソソルビト、エタクリン酸、カンレノ酸カリウム、クロルタリドン、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トラセミド、トリウムテレン、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、メトラゾン及びメフルシドから選ばれる1種又は2種以上である、請求項2乃至6に記載の糖尿病の予防剤又は治療剤。

【請求項7】

利尿剤を含有することにより浮腫が予防された、インスリン抵抗性改善剤を含有する糖尿病の予防剤又は治療剤。

【請求項8】

利尿剤とインスリン抵抗性改善剤とを、同時に又は相前後して投与することによる、糖尿病の予防又は治療方法。

【請求項9】

利尿剤を投与することによる、インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫の予防方法。

【請求項10】

インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫を予防するための、利尿剤の使用。

【請求項11】

インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫を予防するための、利尿剤の投与。

【請求項12】

利尿剤とインスリン抵抗性改善剤との併用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、利尿剤を含有することにより、インスリン抵抗性改善剤に起因する

浮腫を予防する、新規な糖尿病予防剤又は治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

インスリン抵抗性改善剤は、糖尿病の予防剤、治療剤として有用であることが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、インスリン抵抗性改善剤は、臨床で用いられた際に副作用として、心臓重量の増加、心肥大、浮腫、胸水貯留等のような有害事象を発現することがある。

【0004】

本発明者等は、ある種の糖尿病治療剤（インスリン抵抗性改善剤）を投与した際に生じる心臓重量の増加等が、インスリンの感受性増強に起因することを見出し、さらに心臓重量の増加、心肥大、浮腫、胸水貯留等のような副作用を予防すべく鋭意研究した結果、利尿剤を併用することによって、心臓重量の増加、心肥大、浮腫、胸水貯留等の副作用を発現しないことを見出し、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、①利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する医薬組成物、②利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する糖尿病の予防剤又は治療剤、③利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する、浮腫が予防された、糖尿病の予防剤又は治療剤、④利尿剤及びインスリン抵抗性改善剤を含有する、インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫が予防された、糖尿病の予防剤又は治療剤、⑤利尿剤を含有することにより浮腫が予防された、インスリン抵抗性改善剤を含有する糖尿病の予防剤又は治療剤、⑥利尿剤とインスリン抵抗性改善剤とを、同時に又は相前後して投与することによる、糖尿病の予防又は治療方法、⑦利尿剤を投与することによる、インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫の予防方法、⑧インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫を予防するための、利尿剤の使用、⑨インスリン抵抗性改善剤に起因する浮腫を予防するための、利尿剤の投与、(10)利尿剤とイン

スリン抵抗性改善剤との併用である。

【0006】

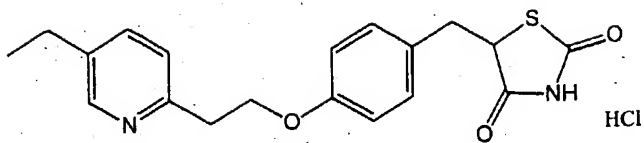
本発明において、「利尿剤」とは、尿の排泄量を増加させる薬物であれば特に限定はないが、例えば、アセタゾラミド、アゾセミド、イソソルビット、エタクリン酸、カンレノ酸カリウム、クロルタリドン、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トラセミド、トリウムテレン、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、メトラゾン、メフルシドを挙げることができる。好適には、フロセミド、エタクリン酸のようなループ利尿剤であり、最も好適には、フロセミドである。

【0007】

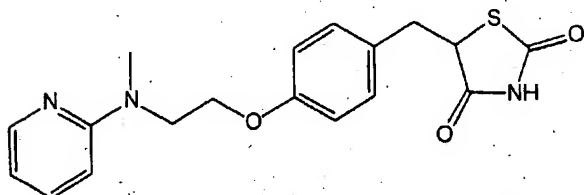
本発明において、「インスリン抵抗性改善剤」とは、インスリン抵抗性を改善し、インスリン感受性を増強する薬物であれば特に限定はないが、例えば、トログリタゾン、下記構造式で表わされるピオグリタゾン、ロジグリタゾン、JTT-501、MCC-555、GI-262570、YM-440、KRP-297、

【0008】

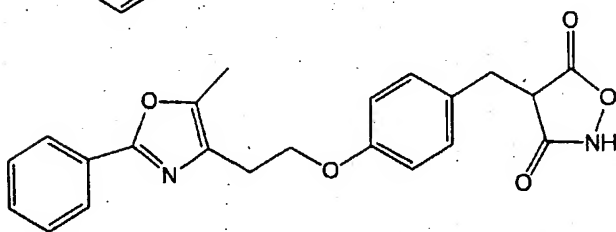
【化7】



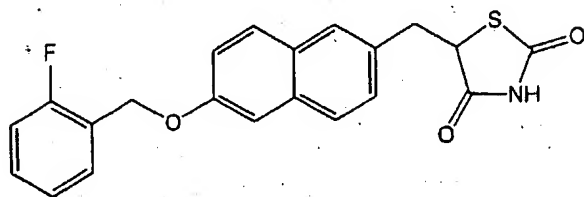
ピオグリタゾン



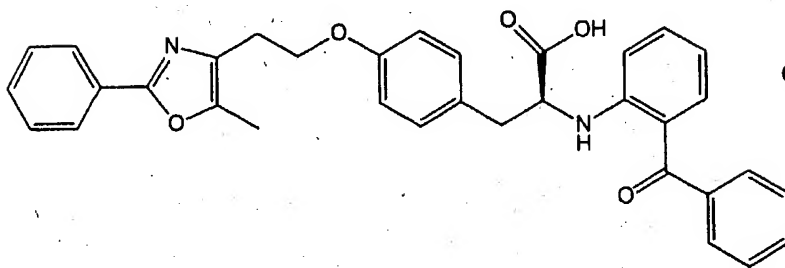
ロジグリタゾン



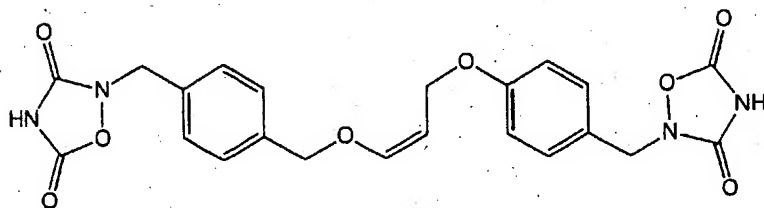
JTT-501



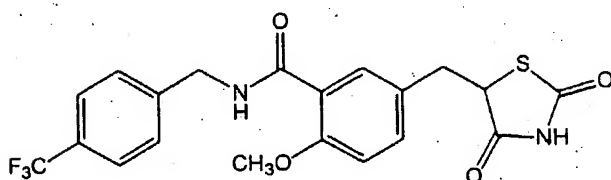
MCC-555



GI-262570



YM-440



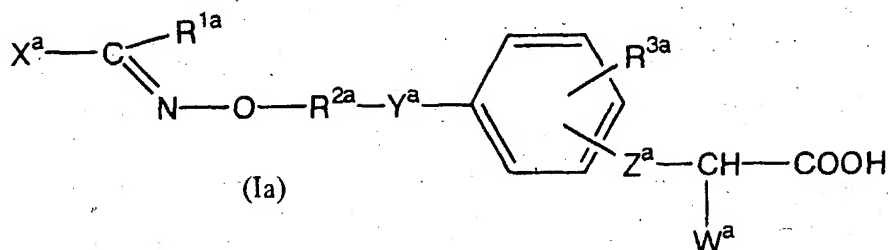
KRP-297

【0009】

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル
メトキシ)ベンゾ]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩、下記一般式 (Ia)

【0010】

【化8】



【0011】

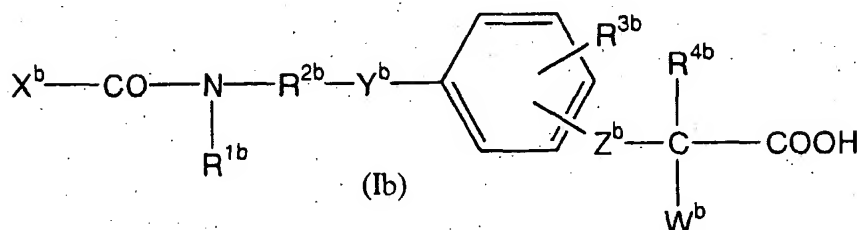
[式中、 R^{1a} は水素原子または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、 R^{2a} は炭素数2ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 R^{3a} は (i) 水素原子、(ii) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(iii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(iv) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) ハロゲン原子、(vi) ニトロ基、(vii) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(viii) 1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または (ix) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキル基を示し、 Z^a は単結合または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 W^a は (i) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(ii) ヒドロキシ基、(iii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(iv) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) アミノ基、(vi) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、(vii) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状

もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(v i i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルおよびアリール部分に 1 ないし 3 個の置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールを有する N-アルキル-N-アリールアミノ基、(i x) 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、(x) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールオキシ基、(x i) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールチオ基、(x i i) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリールアミノ基、(x i i i) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキル基、(x i v) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルオキシ基、(x v) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルチオ基、(x v i) アリール部分に 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルアミノ基、(x v i i) 1-ピロリル基、(x v i i i) 1-ピロリジニル基、(x i x) 1-イミダゾリル基、(x x) ピペリジノ基または (x x i) モルホリノ基を示し、 X^a は、1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい炭素数 6 ないし 10 個を有するアリール基、または 1 ないし 3 個の後述する置換分 α^a を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 1 環もしくは 2 環の 5 ないし 10 員複素芳香環基を示し、置換分 α^a は (i) 炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(i i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、(i i i) ヒドロキシ基、(i v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アルコールオキシ基、(v) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(v i) 炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、(v i i) 炭素数 7 ないし 12 個を有するアラルキルオキシ

4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ないし 4 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。該アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、(x i x) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 1 環もしくは 2 環の 5 ないし 10 員複素芳香環基、(x x) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 1 環もしくは 2 環の 5 ないし 10 員複素芳香環オキシ基、(x x i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 1 環もしくは 2 環の 5 ないし 10 員複素芳香環チオ基、(x x i i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 1 環もしくは 2 環の 5 ないし 10 員複素芳香環スルホニル基、および (x x i i i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 1 環もしくは 2 環の 5 ないし 10 員複素芳香環スルホニルアミノ基（該アミノ部分の窒素原子は炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。）からなる群から選択されるものを示し、 Y^a は酸素原子、硫黄原子または式 $>N-R^{4a}$ を有する基（式中、 R^{4a} は水素原子、炭素数 1 ないし 6 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数 1 ないし 8 個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。）を示す。] を有するフェニルアルキルカルボン酸誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステル、下記一般式 (Ib)

【0 0 1 2】

【化 9】



【0013】

[式中、 R^{1b} は水素原子または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、 R^{2b} は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 R^{3b} は (i) 水素原子、(ii) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(iii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(iv) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) ハロゲン原子、(vi) ニトロ基、(vii) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(viii) 1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基または (ix) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキル基を示し、 R^{4b} は水素原子または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、 Z^b は単結合または炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示し、 W^b は (i) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、(ii) ヒドロキシ基、(iii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、(iv) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、(v) アミノ基、(vi) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のモノアルキルアミノ基、(vii) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、(viii) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルおよびアリール部分に1ないし3個の置換分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリールを有するN-アルキル-N-アリールアミノ基、(ix) 1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、(x) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリールオキシ基、(xi) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリールチオ基、(xii) アリール部分に1ないし3個の後述する置換

分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリールアミノ基、(x i i i) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキル基、(x i v) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、(x v) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキルチオ基、(x v i) アリール部分に1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数7ないし12個を有するアラルキルアミノ基、(x v i i) 1-ピロリル基、(x v i i i) 1-ピロリジニル基、(x i x) 1-イミダゾリル基、(x x) ピペリジノ基または(x x i) モルホリノ基を示し、 X^b は、1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基、または1ないし3個の後述する置換分 α^b を有していてもよい酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環基を示し、上記置換分 α^b は

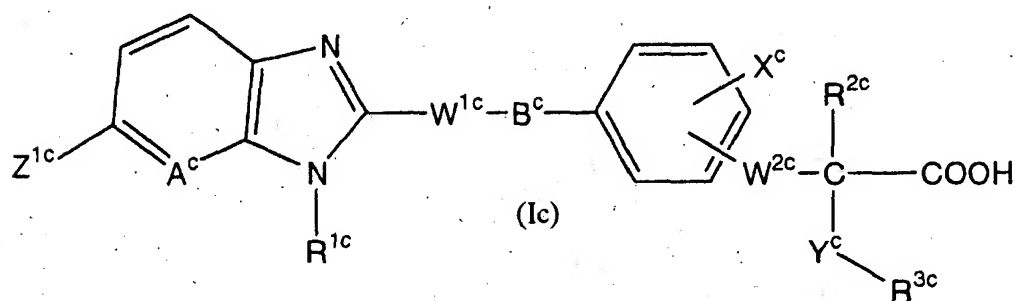
- (i) 炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基、
- (i i) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル基、
- (i i i) ヒドロキシ基、
- (i v) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシルオキシ基、
- (v) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ基、
- (v i) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシ基、
- (v i i) 炭素数7ないし12個を有するアラルキルオキシ基、
- (v i i i) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルチオ基、
- (i x) 炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、
- (x) ハロゲン原子、
- (x i) ニトロ基、
- (x i i) 同一もしくは異なって各アルキルが炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のジアルキルアミノ基、
- (x i i i) 炭素数7ないし12個を有するアラルキル基、
- (x i v) 炭素数6ないし10個を有するアリール基(該アリール部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、

ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。)、(xv)炭素数6ないし10個を有するアリールオキシ基(該アリール部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。)、(xvi)炭素数6ないし10個を有するアリールチオ基(該アリール部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。)、(xvii)炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニル基(該アリール部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。)、(xviii)炭素数6ないし10個を有するアリールスルホニルアミノ基(該アリール部分は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン化アルキル、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレンジオキシで置換されていてもよい。該アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)、(xix)酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環基、(xx)酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環オキシ基、(xxi)酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘ

テロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環チオ基、(x x i i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環スルホニル基、および(x x i i i) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1ないし4個含有する1環もしくは2環の5ないし10員複素芳香環スルホニルアミノ基(該アミノ部分の窒素原子は炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルで置換されていてもよい。)からなる群から選択されるものを示し、 Y^b は単結合、酸素原子、硫黄原子または式 $>N-R^{5b}$ を有する基(式中、 R^{5b} は水素原子、炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基または炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の脂肪族アシル基または芳香族アシル基を示す。)を示す。]を有するアミドカルボン酸誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステル、下記一般式(Ic)

【0014】

【化10】



【0015】

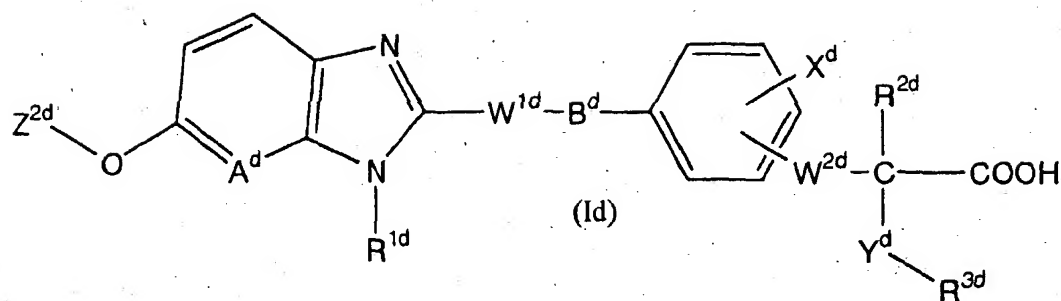
[式中、 R_{1c} 、 R_{2c} 、及び R_{3c} が同一又は異なって、(i)水素原子、(ii) C_1-C_6 アルキル基、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_6 アルキルスルホニル基、(vi) C_1-C_6 ハロゲノアルキルスルホニル基、(vii) C_6-C_{10} アリールスルホニル基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、又は(viii) C_7-C_{16} アラルキルスルホニル基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)を示し、 A_c

が窒素原子又は=CH-基を示し、 B_c が酸素原子又は硫黄原子を示し、 W_{1c} が C_1 - C_8 アルキレン基を示し、 W_{2c} が単結合又は C_1 - C_8 アルキレン基を示し、 X_c が、(i)水素原子、(ii) C_1 - C_6 アルキル基、(iii) C_1 - C_6 ハロゲノアルキル基、(iv) C_1 - C_6 アルコキシ基、(v)ハロゲン原子、(vi)ヒドロキシ基、(vii)シアノ基、(viii)ニトロ基、(ix) C_3 - C_{10} シクロアルキル基、(x) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_7 - C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xii) C_1 - C_7 脂肪族アシル基、(xiii) C_4 - C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiv) C_7 - C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) C_8 - C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、(xvii)カルバモイル基、(xviii) C_7 - C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を1乃至5個有していてもよい。)、又は(xix)アミノ基(後述する置換分 β_c を1若しくは2個有していてもよい。)を示し、 Y_c が酸素原子、又はS(0) p 基(式中 p は0乃至2の整数を示す。)を示し、 Z_{1c} が(i)水素原子、(ii) C_1 - C_6 アルキル基、(iii) C_1 - C_6 アルコキシ基、(iv) C_1 - C_6 アルキルチオ基、(v)ハロゲン原子、(vi) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_7 - C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(viii) C_6 - C_{10} アリールオキシ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(ix) C_7 - C_{16} アラルキルオキシ基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(x) C_3 - C_{10} シクロアルキルオキシ基、(xi) C_3 - C_{10} シクロアルキルチオ基、(xii)飽和複素環オキシ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xiii)単環式複素芳香環オキシ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xiv) C_6 - C_{10} アリールチオ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) C_7 - C_{16} アラルキルチオ基(アリール上に後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)飽和複素環チオ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xvii)単環式複素芳香環チオ基(後述する置換分 α_{1c} を1乃至5個有していてもよい。)、(xviii)アミノ基(後述する

置換分 α_{1c} を 1 若しくは 2 個有していてもよい。)、又は (xix) ヒドロキシ基を示し、置換分 α_{1c} が、(i) C_1-C_6 アルキル基、(ii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iii) C_1-C_6 アルコキシ基、(iv) ハロゲン原子、(v) ヒドロキシ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(ix) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(x) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xi) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiii) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xiv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xv) 単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xvi) カルバモイル基、(xvii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xviii) アミノ基(後述する置換分 β_c を 1 若しくは 2 個有していてもよい。)、又は (xix) カルボキシ基を示し、置換分 β_c が、(i) C_1-C_{10} アルキル基、(ii) ハロゲン原子、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 γ_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 γ_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(v) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 γ_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(viii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(ix) 単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 γ_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(x) カルバモイル基、又は (xi) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_c を 1 乃至 5 個有していてもよい。)を示し、置換分 γ_c が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、ハロゲン原子、又はヒドロキシ基を示す。] を有する α -置換カルボン酸誘導体、その薬理上許容されるエステル類、その薬理上許容されるアミド体及びその薬理上許容される塩、下記一般式 (Id)

[0016]

【化11】



【0017】

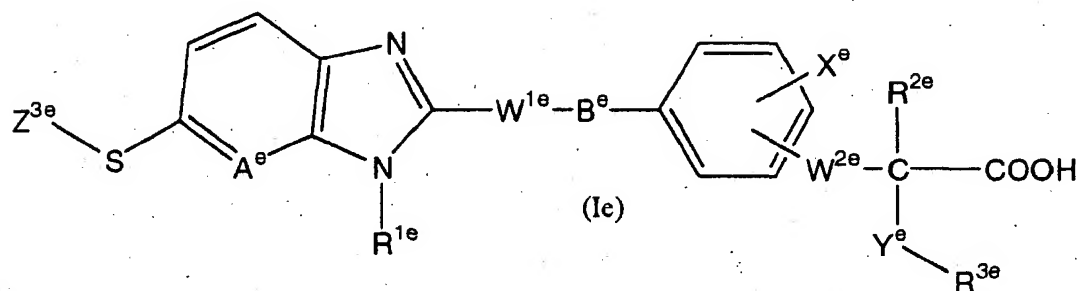
[式中、 R_{1d} 、 R_{2d} 、及び R_{3d} が同一又は異なって、(i)水素原子、(ii) C_1 - C_6 アルキル基、(iii) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7 - C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1 - C_6 アルキルスルホニル基、(vi) C_1 - C_6 ハロゲノアルキルスルホニル基、(vii) C_6 - C_{10} アリールスルホニル基(後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)、又は(viii) C_7 - C_{16} アラルキルスルホニル基(アリール上に後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)を示し、 A_d が窒素原子又は=CH-基を示し、 B_d が酸素原子又は硫黄原子を示し、 W_{1d} が C_1 - C_8 アルキレン基を示し、 W_{2d} が単結合又は C_1 - C_8 アルキレン基を示し、 X_d が、(i)水素原子、(ii) C_1 - C_6 アルキル基、(iii) C_1 - C_6 ハロゲノアルキル基、(iv) C_1 - C_6 アルコキシ基、(v)ハロゲン原子、(vi)ヒドロキシ基、(vii)シアノ基、(viii)ニトロ基、(ix) C_3 - C_{10} シクロアルキル基、(x) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_7 - C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xii) C_1 - C_7 脂肪族アシル基、(xiii) C_4 - C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiv) C_7 - C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xv) C_8 - C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xvii)カルバモイル基、(xviii) C_7 - C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、又は(xix)アミノ基(後述する置換分 β_d を1若しくは2個有していてもよい。)を示

し、 Y_d が酸素原子、又はS(0)p基(式中pは0乃至2の整数を示す。)を示し、 Z_{2d} が、飽和複素環基(後述する置換分 α_{1d} を1乃至5個有していてもよい。)、又は C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{2d} を1乃至5個有する。)を示し、置換分 α_{1d} が、(i) C_1-C_6 アルキル基、(ii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iii) C_1-C_6 アルコキシ基、(iv)ハロゲン原子、(v)ヒドロキシ基、(vi)シアノ基、(vii)ニトロ基、(viii) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(ix) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(x) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xi) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiii) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xiv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xv)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xvi)カルバモイル基、(xvii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(xviii)アミノ基(後述する置換分 β_d を1若しくは2個有していてもよい。)、又は(xix)カルボキシ基を示し、置換分 α_{2d} が、(i) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(ii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(iii) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(v) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、(viii)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。)、又は(ix) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_d を1乃至5個有していてもよい。))を示し、置換分 β_d が、(i) C_1-C_{10} アルキル基、(ii)ハロゲン原子、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基

(アリール上に後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(viii) C_4 - C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(ix)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)、(x)カルバモイル基、又は(xi) C_7 - C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 γ_d を1乃至5個有していてもよい。)を示し、置換分 γ_d が、 C_1 - C_6 アルキル基、 C_1 - C_6 ハロゲノアルキル基、ハロゲン原子、又はヒドロキシ基を示す。]を有する α -置換カルボン酸誘導体、その薬理上許容されるエステル類、その薬理上許容されるアミド体及びその薬理上許容される塩、並びに、下記一般式 (Ie)

【0018】

【化12】



【0019】

[式中、 R_{1e} 、 R_{2e} 、及び R_{3e} が同一又は異なって、(i)水素原子、(ii) C_1 - C_6 アルキル基、(iii) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、(iv) C_7 - C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、(v) C_1 - C_6 アルキルスルホニル基、(vi) C_1 - C_6 ハロゲノアルキルスルホニル基、(vii) C_6 - C_{10} アリールスルホニル基(後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)、又は(viii) C_7 - C_{16} アラルキルスルホニル基(アリール上に後述する置換分 α_{1e} を1乃至5個有していてもよい。)を示し、 A_e が窒素原子又は=CH-基を示し、 B_e が酸素原子又は硫黄原子を示し、 W_{1e} が C_1 - C_8 アルキレン基を示し、 W_{2e} が単結合又は C_1 - C_8 アルキレン基を示し、 X_e が、(i)水素原子、(ii) C_1 - C_6 アルキル基、(iii) C_1 - C_6 ハロゲノアルキル基、(iv) C_1 - C_6 アルコキシ基、(v)ハロゲン原子、(vi)ヒドロキシ基、(vii)シアノ基、(viii)ニトロ基、(ix) C_3 - C_{10} シクロアルキル基、(x) C_6 - C_{10} アリール基(後述する置換分 β

e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xi) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xii) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xiii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiv) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xvi) 単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xvii) カルバモイル基、(xviii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、又は(xix) アミノ基(後述する置換分 β_e を 1 若しくは 2 個有していてもよい。)を示し、 Y_e が酸素原子、又は $S(0)p$ 基(式中 p は 0 乃至 2 の整数を示す。)を示し、 Z_{3e} が (i) C_1-C_6 アルキル基、(ii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 α_{1e} を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(iii) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 α_{1e} を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(iv) C_3-C_{10} シクロアルキル基、又は(v) 飽和複素環基(後述する置換分 α_{1e} を 1 乃至 5 個有していてもよい。)を示し、置換分 α_{1e} が、(i) C_1-C_6 アルキル基、(ii) C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、(iii) C_1-C_6 アルコキシ基、(iv) ハロゲン原子、(v) ヒドロキシ基、(vi) シアノ基、(vii) ニトロ基、(viii) C_3-C_{10} シクロアルキル基、(ix) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(x) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xi) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(xii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(xiii) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xiv) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xv) 単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xvi) カルバモイル基、(xvii) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 β_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(xviii) アミノ基(後述する置換分 β_e を 1 若しくは 2 個有していてもよい。)、又は(xix) カルボキシ基を示し、置換分 β_e が、(i) C_1-C_{10} アルキル基、(ii) ハロゲン原子、(iii) C_6-C_{10} アリール基(後述する置換分 γ_e を 1 乃至 5 個有していてもよい。)、(iv) C_7-C_{16} アラルキル基(アリール上に後述する置換分 γ_e を 1 乃至

至5個有していてもよい。)、(v) C_1-C_7 脂肪族アシル基、(vi) C_7-C_{11} アリールカルボニル基(後述する置換分 r_e を1乃至5個有していてもよい。)、(vii) C_8-C_{17} アラルキルカルボニル基(アリール上に後述する置換分 r_e を1乃至5個有していてもよい。)、(viii) C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基、(ix)単環式複素芳香環カルボニル基(後述する置換分 r_e を1乃至5個有していてもよい。)、(x)カルバモイル基、又は(xi) C_7-C_{11} アリールアミノカルボニル基(アリール上に後述する置換分 r_e を1乃至5個有していてもよい。)を示し、置換分 r_e が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル基、ハロゲン原子、又はヒドロキシ基を示す。]を有する α -置換カルボン酸誘導体、その薬理上許容されるエステル類、その薬理上許容されるアミド体及びその薬理上許容される塩を挙げることができる。

【0020】

ピオグリタゾン、米国特許第4,687,777号公報に記載された化合物である。

【0021】

ロジグリタゾンは、米国特許第5,002,953号公報に記載された化合物である。

【0022】

JTT-501は、米国特許第5,728,720号公報に記載された化合物である。

【0023】

MCC-555は、米国特許第5,594,016号公報に記載された化合物である。

【0024】

GI-262570は、国際公開第97/31907号公報に記載された化合物である。

【0025】

YM-440は、米国特許第5,643,931号公報に記載された化合物である。

【0026】

KRP-297は、米国特許第6,030,990号公報に記載された化合物である。

【0027】

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩は、特開平9-295970号、EP第0745600号、米国特許第5,886,014号及び国際公開第00/71540号公報に記載の方法にしたがって、製造するこ

とができる。

【0028】

一般式 (Ia) で表わされる化合物は、国際公開第97/37970号公報に記載されており、製造することができる。

【0029】

一般式 (Ib) で表わされる化合物は、国際公開第99/18066号公報に記載されており、製造することができる。

【0030】

一般式 (Ic)、一般式 (Id) 及び一般式 (Ie) で表わされる化合物は、国際公開第00/59889号公報に記載されており、製造することができる。

【0031】

【発明の実施の形態】

本発明において、利尿剤は、1種又は2種以上を用いることができる。また、インスリン抵抗性改善物質も、1種又は2種以上を用いることができる。

【0032】

利尿剤とインスリン抵抗性改善剤とは、配合剤の形態で投与することができる。また、それぞれの単剤を同時に投与することもできる。また、それぞれの単剤を適当な間隔を置いて相前後して投与することもできる。かかる2系統の薬剤によりもたらされる効果が達成されるのに許容される最大限の2系統薬剤の投与間隔は、臨床上又は動物実験により確認することができる。

【0033】

本発明において使用される利尿剤とインスリン抵抗性改善剤の投与ルートは、一般的に、経口ルートである。したがって、これら2系統の剤は、それぞれ単独で別々の単位投与形態にすることができることはもちろん、混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することも可能である。かかる単位投与形態は、通常の製剤技術により調製されるものであれば特に限定はないが、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤をあげることができる。

【0034】

これらの各種製剤は、常法に従って、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解

剤、矯味矯臭、コーティング剤等の、医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【 0 0 3 5 】

例えば、錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン糖の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【 0 0 3 6 】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

【 0 0 3 7 】

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1-70重量%、好ましくは1-30重量%含まれる量とするのが適当である。

【 0 0 3 8 】

本発明において使用される利尿剤とインスリン抵抗性改善剤の投与量と投与比率は、個々の物質の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により大幅に変化する。

【0039】

上述のとおり、本発明において使用される利尿剤とインスリン抵抗性改善剤の用量は大幅に変わりうるが、一般的に言って、それらの用量（mg薬量/日）は、それぞれ約0.01-40mgおよび約0.05-500mgである。

【0040】

これら2系統の物質の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、一般的に言って、利尿剤とインスリン抵抗性改善剤の投与量比率は、重量比で、1:200ないし200:1の範囲内である。

【0041】

本発明において、利尿剤とインスリン抵抗性改善剤とは、それぞれ上記の投与量を1日1回、または数回に分割して、それぞれを同時に、または時間を異にして別々に、投与される。

【0042】

【実施例】

【0043】

【実施例1】

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩（化合物A）および利尿剤フロセミド同時投与による心臓重量の増加および浮腫の発現改善作用

（1）心臓重量の増加と循環血漿量の増加

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩（200 mg/kg/day）を雌Wistarラット（7週齢，日本チャールスRiver）に3および7日間強制経口投与した後、循環血漿量をエバンスブルー法で測定するとともに心臓重量を測定した。結果を表1に示す。

【0044】

【表1】

投与日数	対コントロール比	
	心臓重量	循環血漿量
3	1.03 ^{a)}	1.18 ^{a)} *
7	1.22 ^{b)} **	1.30 ^{a)} **

Note: a), n = 5~6; b), n = 12: *, p<0.05; **, p<0.01 (Student's t-test)

【0045】

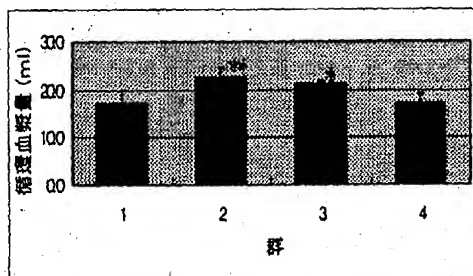
循環血漿量は投与3日後に有意に増加したのに対し、心臓重量は7日後に有意に増加した。したがって、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩の反復投与による心臓重量増加は、インスリンの感受性増強に起因すると考えられる循環血漿量の増加に起因した二次的な容量負荷に関与するものと考えられる。

(2) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩投与による循環血漿量および心臓重量増加作用および浮腫に対する利尿剤フロセミドの併用投与による改善効果

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩(200mg/kg)を雌Wistarラット(7週齢、日本ファルマー)に7日間強制経口投与するとともにフロセミド(120mg/kg、240mg/kg)を混餌併用投与した。結果を表2に示す。

【0046】

【表2】



群1: 対照群

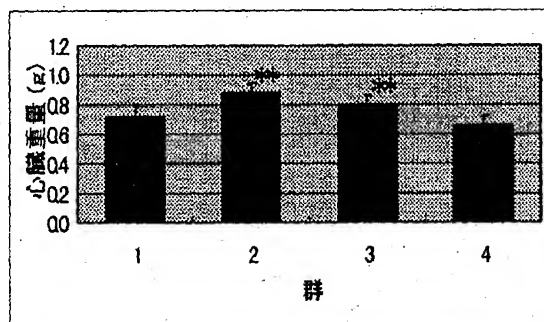
群2: 化合物A投与群

群3: フロセミド(120mg/kg)併用

群4: フロセミド(240mg/kg)併用

n=5~6

*,p<0.05;**p<0.01(Dunnett's test)



群1: 対照群

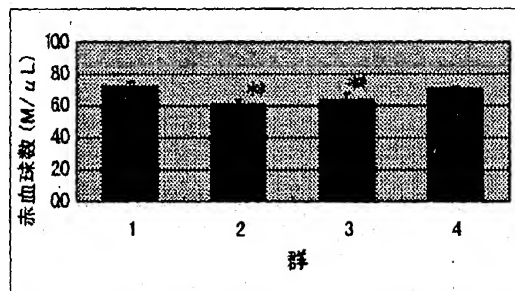
群2: 化合物A投与群

群3: フロセミド(120mg/kg)併用

群4: フロセミド(240mg/kg)併用

n=5~6

**,p<0.01(Dunnett's test)



群1: 対照群

群2: 化合物A投与群

群3: フロセミド(120mg/kg)併用

群4: フロセミド(240mg/kg)併用

n=12

**,p<0.01(Dunnett's test)

解剖学的所見

化合物A	200	200	200
フロセミド	0	120	240
浮腫: 褐色脂肪組織	12/12	12/12	10/12
胸腺間質	1/12	0/12	0/12
(平均胸腺重量(mg))	521.4	450.6	375.9)
皮下組織	1/12	0/12	0/12
胸水	6/12	2/12	0/12

【0047】

フロセミドの併用投与により、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H

ーベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンの塩酸塩に起因する循環血漿量の増加は回復し、心臓重量の増加も認められなかった。同時に、赤血球数の減少も回復した。したがって、心臓重量の増加は循環血漿量の増加に関連するものであることが再確認された。また、赤血球の減少も循環血漿量の増加に起因した見かけ上の変化と考えられる。さらに、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンの塩酸塩投与に関連して発現した浮腫および胸水の発現も軽減し、これらの変化が循環血漿量の増加に関連したものであることが確認された。

【0048】

【参考例】

【0049】

【参考例1】

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンの塩酸塩

(1) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-メトキシ-N-メチル-1, 2-フェニレンジアミン (特開平9-295970号の参考例9参照) 21.8g、5-(4-メトキシカルボニルメトキシベンジル) チアゾリジン-2, 4-ジオン (特開平9-295970号の参考例21参照) 63.4g、1, 4-ジオキサン250mlおよび濃塩酸750mlの混合液を60時間、加熱還流した。反応混合物を氷冷した後、析出物をろ取した。この析出物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液800mlを加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ取して、N, N-ジメチルホルムアミド1000mlおよびメタノール200mlの混合液に溶解し、更に活性炭を加えて脱色した。活性炭をろ去した後、溶剤を約50mlまで濃縮した。これにジエチルエーテル750mlを加えて室温で2日間放置した後、析出物をろ取すると、融点267℃-271℃、Rf値=0.68 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 5%エタ

ノールー塩化メチレン溶液)を有する目的化合物 20.1 g を得た。

(2) 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩

(1)で得た 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン 10.6 g 及び 4 規定塩酸-1,4-ジオキサン 100 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、酢酸エチルを加え、析出した成績体を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、融点 275-277℃を有する目的化合物 11.0 g を得た。

【0050】

^1H -核磁気共鳴スペクトル: δ (ppm):

重ジメチルスルホキシド中、内部標準に TMS (テトラメチルシラン) を使用して測定した ^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz): δ (ppm) は次の通りである。

3.11 (1H, dd, $J=14\text{Hz}$ 及び 9Hz), 3.34 (1H, dd, $J=14\text{Hz}$ 及び 4Hz), 3.89 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.91 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$ 及び 4Hz), 5.64 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, 9Hz), 12.04 (1H, s, D_2O 添加により消失)。

【0051】

【参考例 2】

2-(4-クロロフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル

下記参考例 2 4 (d) で製造した 2-(4-クロロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル (504 mg) をジメチルスルホキシド (2 ml) とトルエン (2 ml) の混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム (55%, 85 mg) を加えた。40℃で 1 時間攪拌した後、W097/37970 (EP916651A) の参考例 2 の方法により製造した 4'-(2-ピリジル)アセトフェノンオキシム 0-2-(メタンスルホニルオキシ)エチルエーテル (649 mg) のジメチルスルホキシド溶液 (2 ml) を滴下した。反応溶液を 60℃で 4 時間攪拌した後、酢酸エチル及び水を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗

製物を、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶液：ヘキサン/酢酸エチル=9/1）を用いて精製し、無色油状の目的化合物(504 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.19(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 3.17 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.69 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16-7.26 (5H, m), 7.74-7.77 (4H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.70-8.71 (1H, m).

【0052】

【参考例3】

2-(4-クロロフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸

参考例2で製造した2-(4-クロロフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 エチルエステル(500 mg)のエタノール溶液(8 ml)に、水酸化ナトリウム水溶液(1N, 1.79 ml)を加え、3時間、加熱還流を行った。反応液を減圧濃縮した後、塩酸(1N)を加えて中和し、酢酸エチルを加え、抽出を行った。酢酸エチル層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗製物を、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶液：塩化メチレン/メタノール=9/1）を用いて精製し、無色フォーム状の目的化合物(169 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.17 (3H, s), 2.99 (2H, brs), 4.13 (2H, brs), 4.45 (3H, brs), 6.55-7.16 (9H, m), 7.66 (4H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$).

【0053】

【参考例4】

3-[4-[2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]

]フェニル]-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸 エチルエステル

参考例 25 (b)で製造した2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル(1.8 g)、水素化ナトリウム(55%, 271 mg)及び参考例 26 (b)で製造した2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エチル メタンスルホネート(2.14 g)を用いて、参考例 2 に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色粉末の目的化合物(1.45 g)を得た。

融点 103 - 105°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.20 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 3.16 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.66 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.74-6.79 (2H, m), 6.88-6.94 (4H, m), 7.13 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52-7.59 (4H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

【0054】

【参考例 5】

3-[4-[2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸

参考例 4 で製造した3-[4-[2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸 エチルエステル(1.44 g)及び水酸化ナトリウム水溶液(1N, 5.0 ml)を用いて、参考例 3 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物(1.13 g)を得た。

融点 109 - 110°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.25 (3H, s); 3.18-3.21 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.72 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.75-6.80 (2H, m), 6.88-6.89 (4H, m), 7.13 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52-7.58 (4H, m), 7.70 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 5 5 】

【参考例 6】

(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

W097/37970 (EP916651A) の参考例3(b)で製造した2-[[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール(288 mg)、参考例 2 0 (e)で製造した(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル(280 mg)及びトリフェニルホスフィン(296 mg)のトルエン溶液(10 ml)に、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(40%トルエン溶液(0.61 ml))を0℃で滴下した。滴下終了後、室温にて16時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)を用いて精製し、無色油状の目的化合物(270 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.01 (9H, s), 0.92 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.14-3.17 (2H, m), 4.10-4.23 (2H, m), 4.27 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.66 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33-7.48 (3H, m), 7.58-7.62 (4H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 5 6 】

【参考例 7】

(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸

参考例 6 で製造した(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル(270 mg)のテトラヒドロフラン溶液(5 ml)に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1Mテトラヒドロフラン溶液(1.1 ml)を加え、1.5時間室温にて攪拌した。その後、反応溶媒を減圧下留去し、塩酸(1N)を加えて中和

した後、酢酸エチルを加え、抽出した。酢酸エチル層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。生じた結晶をヘキサンで濾取し、無色結晶の目的化合物(210 mg)を得た。

融点 128 - 130°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.26 (6H, s), 3.21 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.78 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.31-7.48 (3H, m), 7.58-7.62 (4H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 5 7 】

【参考例 8】

(S)-2-(4-メチルフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

W097/37970 (EP916651A) の参考例1(d)で製造した2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エタノール(1.65 g)、参考例 2 0 (e)で製造した(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル(1.60 g)、トリフェニルホスフィン(1.69 g)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (40%トルエン溶液(3.47 ml))を用いて、参考例 6 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色油状の目的化合物(2.20 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.00 (9H, s), 0.91 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.14-3.17 (2H, m), 4.09-4.23 (2H, m), 4.26 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.64-4.68 (1H, m), 6.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19-7.28 (3H, m), 7.73-7.79 (4H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$).

【 0 0 5 8 】

【参考例 9】

(S)-2-(4-メチルフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸

参考例 8 で製造した (S)-2-(4-メチルフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (2.20 g) 及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1M, 9.00 ml) を用いて、参考例 7 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物 (1.48 g) を得た。

融点 54 - 56°C

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ ppm

2.25 (6H, s), 3.21 (2H, d, J=6.0Hz), 4.29 (2H, t, J=4.5Hz), 4.55 (2H, t, J=4.5Hz), 4.78 (1H, t, J=6.0Hz), 6.77 (2H, d, J=8.5Hz), 6.88 (2H, d, J=8.5Hz), 7.03 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.69-7.83 (4H, m), 7.89 (2H, d, J=8.5Hz), 8.72 (1H, d, J=5.0Hz).

【 0 0 5 9 】

【参考例 10】

(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-t-ブチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

W097/37970 (EP916651A) の参考例 3(b) の方法で製造した 2-[[1-(4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール (288 mg)、参考例 19 (e) で製造した (S)-2-(4-t-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (311 mg)、トリフェニルホスフィン (296 mg) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (40%トルエン溶液 (0.61 ml)) を用いて、参考例 6 に準じて反応及び後処理を行うことにより、淡黄色油状の目的化合物 (300 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.00 (9H, s), 0.92 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 1.25 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.14-3.17 (2H, m), 4.21-4.28 (4H, m), 4.53 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J=6.0, 7.5\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19-7.24 (4H, m), 7.32-7.48 (3H, m), 7.57-7.62 (4H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0060】

【参考例 11】

(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)プロピオン酸

参考例 10 で製造した (S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (300 mg) 及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1M, 1.20 ml) を用いて、参考例 7 に準じて反応を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶液: 塩化メチル/メタノール=24/1~19/1) を用いて精製した後、イソプロピルエーテルとヘキサンを用いて濾取し、無色結晶の目的化合物 (170 mg) を得た。

融点 141 - 143°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.27 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.21 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.81 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33-7.48 (3H, m), 7.58-7.62 (4H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0061】

【参考例 12】

(S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチ

ルエステル

W097/37970 (EP916651A) の参考例1(d)の方法で製造した2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エタノール(290 mg)、参考例 2 1 (e)で製造した(S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル(311 mg)、トリフェニルホスフィン(296 mg)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(40%トルエン溶液(0.61 ml))を用いて、参考例 6 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色油状の目的化合物(310 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.00 (9H, s), 0.92 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 1.25 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.13-3.17 (2H, m), 4.15-4.28 (4H, m), 4.54 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.64-4.69 (1H, m), 6.75 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19-7.26 (5H, m), 7.72-7.76 (4H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.69-8.71 (1H, m).

【 0 0 6 2 】

【参考例 1 3】

(S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸

参考例 1 2 で製造した(S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル(310 mg)及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(1M, 1.7 ml)を用いて、参考例 7 に準じて反応を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液: 塩化メチル/メタノール=24/1~19/1)を用いて精製した後、イソプロピルエーテルとヘキサンを用いて濾取し、無色結晶の目的化合物(180 mg)を得た。

融点 148 - 150°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.30 (9H, s), 2.31 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.34 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.59 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.84 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=9.0$

Hz), 6.93 (2H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.35 (5H, m), 7.74-7.88 (4H, m), 7.95 (2H, d, J=8.5Hz), 8.76 (1H, d, J=4.5Hz).

【 0 0 6 3 】

【参考例 1 4】

(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

W097/37970 (EP916651A) の参考例3(b)の方法で製造した2-[[1-(4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール(83 mg)、参考例 2 2 (e)で製造した(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル(100 mg)、トリフェニルホスフィン(86 mg)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(40%トルエン溶液(0.14 ml))を用いて、参考例 6 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色油状の目的化合物(88 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.02 (9H, s), 0.92 (2H, dd, J=7.5, 9.5Hz), 2.26 (3H, s), 3.16 (2H, d, J=6.5Hz), 4.16-4.24 (2H, m), 4.28 (2H, t, J=5.0Hz), 4.54 (2H, t, J=5.0Hz), 4.63 (1H, t, J=6.5Hz), 6.76 (2H, dd, J=4.0, 9.0Hz), 6.90 (2H, d, J=8.5Hz), 6.91 (2H, dd, J=8.5, 9.0Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.36 (1H, t, J=7.0Hz), 7.45 (2H, dd, J=7.0, 8.5Hz), 7.60 (2H, d, J=8.5Hz), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 7.73 (2H, d, J=8.5Hz).

【 0 0 6 4 】

【参考例 1 5】

(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸

参考例 1 4 で製造した(S)-3-[4-[2-[[1-(4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメ

チルシリルエチルエステル(938 mg)及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(1M, 3.8 ml)を用いて、参考例7に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物(568 mg)を得た。

融点 106 - 107°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.26 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.21 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.73 (1H, dd, $J=5.0, 7.5\text{Hz}$), 6.79 (2H, dd, $J=4.0, 9.0\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.92 (2H, dd, $J=8.0, 9.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.45 (2H, dd, $J=7.0, 8.5\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 6 5 】

【参考例16】

(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-[4-[2-[1-(4'-メトキシ-4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

参考例23(b)で製造した2-[1-(4'-メトキシ-4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール(325 mg)、参考例22(e)で製造した(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル(286 mg)、トリフェニルホスフィン(299 mg)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(40%トルエン溶液(0.61 ml))を用いて、参考例6に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色油状の目的化合物(438 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.01 (9H, s), 0.91 (2H, dd, $J=7.5, 10.0\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 3.15 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.14-4.23 (2H, m), 4.26 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.62 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.75 (2H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.90 (2H, dd, $J=8.5, 9.0\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54 (2H, d,

$J=8.5\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 6 6 】

【参考例 1 7】

(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-(4'-メトキシ-4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸

参考例 1 6 で製造した (S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-(4'-メトキシ-4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (438 mg) 及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1M, 1.7 ml) を用いて、参考例 7 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物 (243 mg) を得た。

融点 118 - 120°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.25 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.21 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.27 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.73 (1H, dd, $J=4.0, 7.0\text{Hz}$), 6.78 (2H, dd, $J=4.0, 9.0\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.92 (2H, dd, $J=8.0, 9.0\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 6 7 】

【参考例 1 8】

(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-[4-[2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

W097/37970 (EP916651A) の参考例 1(d) の方法で製造した 2-[[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エタノール (520 mg)、参考例 2 2 (e) で製造した (S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (380 mg)、トリフェニルホスフィン (537 mg) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (40%トルエン溶液 (0.94 ml))

を用いて、参考例 6 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色油状の目的化合物 (531 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.01 (9H, s), 0.92 (2H, dd, $J=7.5, 10.0\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 3.15 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.15-4.23 (2H, m), 4.28 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.54 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.63 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.76 (2H, dd, $J=4.0, 9.0\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.91 (2H, dd, $J=8.5, 9.0\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22-7.27 (1H, m), 7.74-7.77 (4H, m), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$).

【 0 0 6 8 】

【参考例 1 9】

(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-[4-[2-[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸

参考例 1 8 で製造した (S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-[4-[2-[1-[4-(2-ピリジル)フェニル]エチリデン]アミノオキシ]エトキシ]フェニル]プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル (1.84 g) 及びテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (1M, 7.5 ml) を用いて、参考例 7 に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物 (1.16 g) を得た。

融点 $88 - 90^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.25 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.21 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.55 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.72 (1H, dd, $J=5.5, 7.0\text{Hz}$), 6.81 (2H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.91 (2H, dd, $J=8.5, 9.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27-7.32 (1H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=2.0, 7.5\text{Hz}$), 7.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$).

【 0 0 6 9 】

【参考例 2 0】

(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリ
メチルシリルエチルエステル

(a) (S)-4-ベンジル-3-[(4-メチルフェノキシ)アセチル]オキサゾリジン-2-オン
4-メチルフェノキシ酢酸(6.73 g)のジクロロメタン溶液(70 ml)に塩化オキザ
リル(8.83 ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(3滴)を室温に加え、1.5時間攪拌し
た。反応液を減圧下濃縮した後、酸性ガスをトルエンによる共沸で除去し、減圧
下乾燥して、塩化4-メチルフェノキシアセチルを得た。

【0 0 7 0】

(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(7.08 g)のテトラヒドロフラン溶液(70 ml)に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.61N, 25.2 ml)を-78℃で滴下し、滴
下後同温で30分攪拌した。この溶液に、上記で得た塩化4-メチルフェノキシアセ
チルのテトラヒドロフラン溶液(70 ml)を-78℃に加え、0℃で1時間攪拌した。
反応液に酢酸エチルと水を加え、抽出した。酢酸エチル層を塩酸(1N)、飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
、減圧濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液:ヘ
キサン/酢酸エチル=3/1~1/1)を用いて精製し、無色油状の目的化合物(9.00 g
)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.30(3H, s), 2.84 (1H, dd, $J=9.5, 13.5\text{Hz}$), 3.36 (1H, dd, $J=3.0, 13.5\text{Hz}$),
4.25-4.37 (2H, m), 4.68-4.76 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.88 (2H, d,
 $J=8.5\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20-7.38 (5H, m).

(b) (S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-
2-(4-メチルフェノキシ)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 0 (a)で製造した(S)-4-ベンジル-3-[(4-メチルフェノキシ)アセチル]
オキサゾリジン-2-オン(9.00 g)のジクロロメタン溶液(90 ml)に、0℃で、ジブ
チルボロントリフレート(1M, 33.2 ml)とトリエチルアミ
ン(5.12 ml)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に、-78℃で、4-ベンジルオ

キシベンズアルデヒド(6.46 g)のジクロロメタン溶液(6 ml)を滴下した。反応液をさらに0℃で2時間攪拌した。その後、反応溶液に、飽和食塩水とメタノールの1/1の混合溶媒(20 ml)と、過酸化水素水(31%)とメタノールの2/1混合溶媒(100 ml)を加え、1時間攪拌した。メタノールを減圧下留去した。残留物を酢酸エチルで抽出し、塩酸(1N)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液:ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1)を用いて精製し、フォーム状の目的化合物(9.80 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.28 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J=9.0, 13.5\text{Hz}$), 3.04-3.10 (2H, m), 3.57 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.99 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 4.22-4.28 (1H, m), 5.05-5.09 (3H, m), 6.18 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.04-7.10 (4H, m), 7.25-7.44 (10H, m).

(c) (S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 20 (b)で製造した(S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン(9.80 g)のエタノール溶液(150 ml)に、パラジウム-炭素(5%, 1.00 g)を加え、水素ガス雰囲気下、50℃で4時間攪拌した。その後、触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。これを、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、フォーム状の目的化合物(9.10 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.28(3H, s), 2.74 (1H, dd, $J=9.0, 13.5\text{Hz}$), 3.04-3.10 (2H, m), 3.74 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J=1.5, 8.5\text{Hz}$), 4.28-4.34 (1H, m), 5.08, (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.15 (1H, s), 6.17 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.04-7.10 (4H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

(d) (S)-4-ベンジル-3-[(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 0 (c) で製造した (S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン (8.15 g) のトリフルオロ酢酸溶液 (90 ml) に、室温でトリエチルシラン (24.0 ml) を加え、18 時間攪拌し、その後、反応液を減圧下、濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸 (1N) 及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒を用いて濾取し、無色結晶の目的化合物 (6.70 g) を得た。

m.p. 135 - 136°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.26 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J=9.5, 13.5\text{Hz}$), 3.08-3.23 (3H, m), 4.01 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 4.46-4.55 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 6.09 (1H, dd, $J=6.0, 8.0\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.80 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21-7.33 (5H, m).

(e) (S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

参考例 2 0 (d) で製造した (S)-4-ベンジル-3-[(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン (6.50 g) のメタノール懸濁液 (80 ml) に、水酸化リチウム水溶液 (1N, 37.7 ml) と過酸化水素水 (31%, 4.14 ml) の混合溶液を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、反応液にハイドロサルファイトナトリウム (6.56 g) の水溶液 (20 ml) を加え、1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水酸化ナトリウム水溶液 (1N) 加えてアルカリ性にし、ジクロロメタンで洗浄した後、塩酸を加えて酸性にした。酢酸エチルを加えて攪拌した後、酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残留物をイソプロピルエーテルとヘキサンを用いて結晶化し、

白色パウダー状の(S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸(3.38 g)を得た。

【0071】

このカルボン酸(3.25 g)のジクロロメタン懸濁液(40 ml)に、室温で塩化オキザリル(5.21 ml)とN,N-ジメチルホルムアミド (5 drops)を加え、1時間攪拌した。その後、反応液を減圧下、濃縮し、残った酸性ガスをトルエンを用いて共沸することにより除去し、過剰な試薬を除去した。残留物のジクロロメタン溶液(40 ml)に、2-トリメチルシリルエタノール(8.55 ml)を加え、室温で15時間攪拌した。この混合溶液に、トリエチルアミン(4.16 ml)と4-N,N-ジメチルアミノピリジン(146 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下、濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液:ヘキサン/酢酸エチル=6/1~4/1)を用いて精製し、無色結晶の目的化合物(3.43 g)を得た。

m.p. 94 - 95°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.02 (9H, s), 0.92 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 3.13-3.19 (2H, m), 4.10-4.28 (2H, m), 4.66 (1H, dd, $J=6.0, 7.0\text{Hz}$), 4.77 (1H, s), 6.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.02 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0072】

【参考例21】

(S)-2-(4-t-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

(a) (S)-4-ベンジル-3-[(4-t-ブチルフェノキシ)アセチル]オキサゾリジン-2-オン

4-t-ブチルフェノキシ酢酸(17.0 g)、塩化オキザリル(17.8 ml)、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(14.2 g)及びn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.61N,

50.4 ml)を用いて、参考例 2 0 (a)に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物(28.3 g)を得た。

m.p. 107 - 108°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.30(9H, s), 2.85 (1H, dd, $J=9.5, 13.5\text{Hz}$), 3.36 (1H, dd, $J=3.0, 13.5\text{Hz}$), 4.25-4.37 (2H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20-7.38 (7H, m).

(b) (S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-ヒドロキシプロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 1 (a)で製造した(S)-4-ベンジル-3-[(4-*t*-ブチルフェノキシ)アセチル]オキサゾリジン-2-オン(28.2 g)、ジブチルボロントリフレートのジクロロメタン溶液(1M, 92.1 ml)、トリエチルアミン(13.9 ml)及び4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(17.9 g)を用いて、参考例 2 0 (b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色油状の目的化合物(30.0 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.28(9H, s), 2.73 (1H, dd, $J=9.0, 13.5\text{Hz}$), 3.03-3.12 (2H, m), 3.58 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J=1.5, 8.5\text{Hz}$), 4.23-4.29 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.08 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.19 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.06-7.08 (2H, m), 7.25-7.40 (12H, m)

(c) (S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 1 (b)で製造した(S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-ヒドロキシプロピオニル]オキサゾリジン-2-オン (30.0 g)及びパラジウム-炭素(5%, 3.00 g)を用いて、参考例 2 0 (c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、フォーム状の目的化合物(27.0 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.05 (9H, s), 2.76 (1H, dd, $J=9.0, 13.5\text{Hz}$), 3.07-3.13 (2H, m), 3.75 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.05 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 4.29-4.34 (1H, m), 5.08 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.32 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.80 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.06-7.09 (2H, m), 7.25-7.36 (7H, m).

(d) (S)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 1 (c) で製造した (S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン (25.3 g) 及びトリエチルシラン (66 ml) を用いて、参考例 2 0 (d) に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物 (18.2 g) を得た。

m.p. 160 - 161°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.26 (9H, s), 2.79 (1H, dd, $J=9.5, 13.5\text{Hz}$), 3.08-3.23 (3H, m), 4.03 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 4.48-4.56 (1H, m), 4.77 (1H, brs), 6.08 (1H, dd, $J=5.5, 8.0\text{Hz}$), 6.75 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.83 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.11-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (7H, m).

(e) (S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

参考例 2 1 (d) で製造した (S)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン (24.3 g)、水酸化リチウム水溶液 (1N, 128 ml) 及び過酸化水素水 (31%, 14.1 ml) を用いて、参考例 2 0 (e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色パウダー状の (S)-2-(4-*t*-ブチルフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 (13.4 g) を得た。

【 0 0 7 3 】

このカルボン酸(13.3 g)、塩化オキザリル(18.45 ml)及び2-トリメチルシリルエタノール(30.3 ml)を用いて、参考例 2 0 (e)に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物(16.0 g)を得た。

m.p. 71 - 72°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.06 (9H, s), 0.93 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 1.31 (9H, s), 3.18-3.21 (2H, m), 4.18-4.33 (2H, m), 4.69-4.73 (2H, m), 6.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.80 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 7 4 】

【参考例 2 2】

(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

(a) (S)-4-ベンジル-3-[(4-フルオロフェノキシ)アセチル]オキサゾリジン-2-オン

4-フルオロフェノキシ酢酸(1.70 g)、塩化オキザリル(2.18 ml)、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(1.77 g)及びn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.61N, 7.14 ml)を用いて、参考例 2 0 (a)に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物(2.76 g)を得た。

m.p. 113 - 115°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.85 (1H, dd, $J=9.5, 13.5\text{Hz}$), 3.36 (1H, dd, $J=3.0, 13.5\text{Hz}$), 4.26-4.38 (2H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.90-7.04 (4H, m), 7.20-7.38 (5H, m).

(b) (S)-4-ベンジル-3-[(2S,3R)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシプロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 2 (a)で製造した(S)-4-ベンジル-3-[(4-フルオロフェノキシ)アセチル]オキサゾリジン-2-オン (1.96 g)、ジブチルボロントリフレートのジクロロ

メタン溶液(1M, 7.14 ml)、トリエチルアミン(1.08 ml)及び4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(1.39 g)を用いて、参考例 2 0 (b)に準じて反応及び後処理を行うことにより、フォーム状の目的化合物(2.68 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.72 (1H, dd, $J=9.0, 13.5\text{Hz}$), 2.97-3.11 (1H, m), 3.05 (1H, dd, $J=3.0, 13.5\text{Hz}$), 3.57 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 4.21-4.27 (1H, m), 5.03-5.13 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.85-7.06 (6H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.25-7.43 (10H, m).

(c) (S)-4-ベンジル3-[(2S,3R)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 2 (b)で製造した(S)-4-ベンジル3-[(2S,3R)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシプロピオニル]オキサゾリジン-2-オン(2.33 g)及びパラジウム-炭素(5%, 490 mg)を用いて、参考例 2 0 (c)に準じて反応及び後処理を行うことにより、フォーム状の目的化合物(1.94 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.75 (1H, dd, $J=9.0, 13.5\text{Hz}$), 3.03-3.10 (1H, m), 3.07 (1H, dd, $J=3.0, 13.5\text{Hz}$), 3.75 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.06 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 4.26-4.34 (1H, m), 5.08, (1H, dd, $J=4.5, 5.5\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.89-7.01 (4H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.24-7.30 (5H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

(d) (S)-4-ベンジル3-[(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン

参考例 2 2 (c)で製造した(S)-4-ベンジル3-[(2S,3R)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン (1.89 g)及びトリエチルシラン(5.4 ml)を用いて、参考例 2 0 (d)に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物(1.21 g)を得た。

m.p. 137 - 138°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.77 (1H, dd, $J=9.0, 13.5\text{Hz}$), 3.08-3.20 (3H, m), 4.02 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$),
4.17 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$), 4.46-4.54 (1H, m), 4.82-4.92 (1H, m),
6.06 (1H, dd, $J=6.0, 7.5\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86 (2H, dd, $J=4.5, 9.0\text{Hz}$),
6.94 (2H, dd, $J=8.0, 9.0\text{Hz}$), 7.09-7.12 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26-7.30 (5H, m).

(e) (S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 2-トリメチルシリルエチルエステル

参考例 2 2 (d) で製造した (S)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル]オキサゾリジン-2-オン (4.20 g)、水酸化リチウム水溶液 (1N, 24.1 ml) 及び過酸化水素水 (31%, 2.64 ml) を用いて、参考例 2 0 (e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、白色パウダー状の (S)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 (2.31 g) を得た。

【0075】

このカルボン酸 (2.30 g)、塩化オキサリル (1.80 ml) 及び 2-トリメチルシリルエタノール (15.96 ml) を用いて、参考例 2 0 (e) に準じて反応及び後処理を行うことにより、無色結晶の目的化合物 (1.81 g) を得た。

m.p. 99 - 100°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

0.02 (9H, s), 0.93 (2H, dd, $J=7.5, 10.0\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.16-4.24 (2H, m), 4.62 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.82 (1H, brs), 6.74-6.79 (4H, m), 6.91 (2H, dd, $J=8.5, 9.0\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0076】

【参考例 2 3】

2-[[1-(4'-メトキシ4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール

(a) 4'-(4-メトキシフェニル)アセトフェノン オキシム

水酸化カリウム(2.9 g)のメタノール(40 ml)-水(8 ml)の混合溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(3.07 g)を加え、50℃で30分攪拌した後、4-(4-メトキシフェニル)-アセトフェノン(5.0 g)を加えた。反応液を50℃で7時間攪拌した後、水酸化カリウム(2.9 g)及び塩酸ヒドロキシルアミン(3.07 g)を加えた。さらに50℃で65時間攪拌後、減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加え、析出した結晶を濾取し、水及び酢酸エチルで洗浄した。得られた結晶をさらにイソプロピルエーテルで洗浄し、無色結晶の目的化合物(4.05 g)を得た。

m.p. 82 - 84℃

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ ppm

2.18 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64 (4H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

(b) 2-[[1-(4'-メトキシ4-ビフェニリル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール

2-(2-ブromoエトキシ)テトラヒドロピラン(494 mg)及び参考例 2 3 (a)で製造した4'-(4-メトキシフェニル)-アセトフェノン オキシム(380 mg)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(10 ml)に、炭酸カリウム(660 mg)を加え、80℃で16時間攪拌した。反応後、反応液に酢酸エチルと水の混合溶媒を加え、酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)を用いて精製し、白色固体の4'-(4-メトキシフェニル)アセトフェノン オキシム 0-2-[(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ]エチルエーテル(590 mg)を得た。

【0077】

4'-(4-メトキシフェニル)アセトフェノン オキシム 0-2-[(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ]エチルエーテル(561 mg)のメタノール溶液(30 ml)にp-トルエンスルホン酸一水和物(290 mg)を加え、室温で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで濾取し、無色結晶の目的化合物(390 mg)を得た。

m.p. 164 - 166°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.30 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.94-3.98 (2H, m), 4.32-4.35 (2H, m), 6.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0078】

【参考例24】

2-(4-クロロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル

(a) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)乳酸 エチルエステル

3-(4-ヒドロキシフェニル)乳酸 エチルエステル(22.4 g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(220 ml)に、臭化ベンジル(21.9 g)と炭酸カルシウム(35.3 g)を加え、50°Cで2時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルと水を加えた。酢酸エチル層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶液:ヘキサン/酢酸エチル=7/3)を用いて精製し、淡黄色油状の目的化合物(31.0 g)を得た。

(b) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸 エチルエステル

参考例24(a)で製造した3-(4-ベンジルオキシフェニル)乳酸 エチルエステル(3.32 g)の無水ジクロロメタン溶液(30 ml)に、塩化メタンスルホニル(0.94 ml)を加え、さらに、トリエチルアミン(2.47 ml)を氷冷中、滴下した。反応液を室温で3時間攪拌後、減圧濃縮した。これに水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をヘキサンで結晶化し、無色結晶の目的化合物(3.60 g)を得た。

m.p. 81 - 83°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.27 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 3.02-3.29 (2H, m), 4.24 (2H, q,

J=7.0 Hz), 5.05 (2H, s), 5.05-5.14 (1H, m), 6.93 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28-7.45 (5H, m).

(c) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-クロロフェノキシ)プロピオン酸 エチルエステル

参考例 2 4 (b) で製造した 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メタンスルホニルオキシプロピオン酸 エチルエステル (8.82 g) 及び 4-クロロフェノール (3.00 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (110 ml) 溶液に、炭酸カリウム (6.44 g) を加え、70 °C で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶液: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) を用いて精製し、無色結晶の目的化合物 (5.99 g) を得た。

m.p. 63 - 64°C

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ ppm

1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.17 (2H, d, J=6.5 Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.69 (1H, t, J=6.5 Hz), 5.04 (2H, s), 6.75 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13-7.23 (4H, m), 7.25-7.55 (5H, m).

(d) 2-(4-クロロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエステル

参考例 2 4 (c) で製造した 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-クロロフェノキシ)プロピオン酸 エチルエステル (5.99 g) を臭化水素・酢酸溶液 (25%, 60 ml) に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。その後、減圧濃縮し、エタノール (70 ml) に溶解後、炭酸カリウム (4.68 g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えた。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶液: ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1) を用いて精製し、無色結晶の目的化合物 (3.85 g) を得た。

m.p. 90 - 93°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.16 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz),
 , 4.69 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 4.95 (1H, brs), 6.76 (4H, d, $J=8.5$ Hz), 7.
 15 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

【0.079】

【参考例 2 5】

2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチルエ
 ステル

(a) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸
 エチルエステル

参考例 2 4 (a)で製造した3-(4-ベンジルオキシフェニル)乳酸 エチルエステ
 ル(10.0 g)、4-フルオロフェノール(4.15 g)及びトリフェニルホスフィン(10.6
 g)のトルエン溶液(10 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチルエステル(40%トルエン
 溶液、6.40 ml)のトルエン溶液(3.0 ml)を、室温で滴下した。同温で2時間攪拌
 後、減圧濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶液
 : ジクロロメタン/酢酸エチル=3/2）を用いて精製し、無色油状の目的化合物(7
 .00 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.16 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz)
 , 4.66 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.72-6.80 (2H, m), 6.89-6.97
 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.31-7.48 (5H, m).

(b) 2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 エチ
 ルエステル

臭化水素・酢酸溶液(25%, 70 ml)に、参考例 2 5 (a)で製造した3-(4-ベンジル
 オキシフェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)プロピオン酸 エチルエステル(7.0
 0 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エタノール(70 ml)に
 溶解した後、炭酸カリウム(6.90 g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減

圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えた。酢酸エチル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶液：ヘキサン/酢酸エチル=9/1～4/1）を用いて精製し、白色パウダー状の目的化合物(2.75 g)を得た。

m.p. 80 - 81°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.15 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.65 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 4.76 (1H, s), 6.71-6.80 (4H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

【0080】

【参考例 26】

2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エチル メタン
スルホネート

(a) 2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール

2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロピラン(6.84 g)、4'-(4-フルオロフェニル)アセトフェノン オキシム(5.00 g)、炭酸カリウム(6.02 g)及び触媒量のp-トルエンスルホン酸一水和物を用いて、W097/37970 (EP916651A) の参考例1(c)と参考例1(d)に準じて反応及び後処理を行い、白色結晶の目的化合物(3.84 g)を得た。

m.p. 131 - 133°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.30 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.34 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 7.14 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53-7.59 (4H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

(b) 2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エチル
タンスルホネート

塩化メタンスルホニル(1.15ml)と参考例 26 (a)で製造した2-[[1-(4'-フルオロ-4-ビフェニル)エチリデン]アミノオキシ]エタノール(3.70 g)のジクロロメ

タン溶液 (40 ml) に、トリエチルアミン (2.83 ml) を 0°C で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えた。酢酸エチル層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた結晶をヘキサンとイソプロピルエーテルを用いて濾取し、無色結晶の目的化合物 (4.70 g) を得た。

m.p. 103 - 106°C

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm

2.29 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.46 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.56 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 7.14 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.54-7.59 (4H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【 0 0 8 1 】

【発明の効果】

本発明によれば、インスリン抵抗性改善剤を投与した際に生じる心臓重量の増加、心肥大、浮腫、胸水貯留のような副作用を予防することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

インスリン抵抗性改善薬を投与した際に生じる心臓重量の増加、心肥大、浮腫、胸水貯留のような副作用を予防すること

【解決手段】

利尿薬及びインスリン抵抗性改善薬を含有する医薬組成物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-394424
受付番号	50001677926
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年12月27日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成12年12月26日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
氏 名 三共株式会社